

## Research Paper

# Effect of Aerobic Exercise Combined With Stevia Extract Supplementation on Selected Liver Enzymes in Diabetic Rats



Abdollah Akbari<sup>1</sup>, \*Vahid Tadibi<sup>2</sup>, Naser Behpoor<sup>2</sup>

1. Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Kermanshah Branch, Islamic Azad University, Kermanshah, Iran.  
2. Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Sciences, Razi University, Kermanshah, Iran.



**Citation:** Akbari A, Tadibi V, Behpoor N. [Effect of Aerobic Exercise Combined With Stevia Extract Supplementation on Selected Liver Enzymes in Diabetic Rats (Persian)]. Complementary Medicine Journal. 2020; 10(3):244-257. <https://doi.org/10.32598/cmja.10.3.1013.1>

**doi** <https://doi.org/10.32598/cmja.10.3.1013.1>



### Article Info:

Received: 11 Jun 2020

Accepted: 14 Sep 2020

Available Online: 01 Oct 2020

### Key words:

Aerobic exercise,  
Diabetes mellitus,  
Liver enzymes, Stevia,  
Streptozotocin

## ABSTRACT

**Objective** Diabetes is a chronic disease associated with a wide range of liver diseases. The levels of liver enzymes such as Alanine aminotransferase (ALT) and Aspartate aminotransferase (AST) are changed following a liver disease. The purpose of this study is to investigate the effect of aerobic exercise combined with Stevia extract supplementation on the levels of ALT and AST enzymes in diabetic rats.

**Methods** In this experimental study, 40 males wistar rats weighing 150-220 g were used. Animals were randomly divided into five groups; healthy control, diabetic control, diabetic + exercise, diabetic + stevia, and diabetic + exercise + stevia. The extract was administered by oral gavage for 6 weeks. The aerobic exercise program was performed for six weeks, 5 days per week. At the end of the intervention, blood samples were collected from the heart of rats to measure the levels of ALT and AST. Data were analyzed by one-way ANOVA and Tukey's post hoc test.

**Results** The levels of ALT and AST enzymes decreased significantly in all experimental groups compared to diabetic control group ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion** Aerobic exercise combined with stevia extract supplementation can improve the liver function in streptozotocin-induced diabetic rats

## Extended Abstract

### 1. Introduction

The high prevalence of liver disease in people with diabetes has already been reported. Although the exact mechanism of liver damage in diabetes is unclear, hyperglycemia increases glucose production by autooxidation of glucose, which leads to the destruction of liver cells, followed by the increase of alanine Aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) enzymes production from liver cells. According to reports, increased insulin level and resis-

tance to this hormone leads to fibrosis and necrosis of hepatic lobules and the subsequent increase in ALT and AST enzymes. Oxidative stress, which causes the production of free radicals is also plays an important role in diabetes. Free radicals are highly toxic to cells, including the liver, and cause many side effects in the body. Exercises, including moderate-intensity aerobic exercise (reducing inflammation, oxidative stress, and the amount of fat in liver cells), and anti-diabetic drugs such as Stevia Rebaudiana have been suggested for fighting the negative effects of diabetes on the liver. Studies have shown that both leaf powder and extracted fibers from Stevia Rebaudiana have lowering effects on blood sugar and also play an important

### \* Corresponding Author:

Vahid Tadibi, PhD.

Address: Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Sciences, Razi University, Kermanshah, Iran.

Tel: +98 (918) 1321796

E-mail: vahid.tadibi@razi.ac.ir

role in reducing liver damage. Therefore, it seems that the combination of Stevia herbal medicine and aerobic exercise can treat and prevent the progression of liver disease caused by diabetes and reduce the levels of transaminases.

## 2. Materials and Methods

In this study, 40 Wistar rats were studied. After overnight fasting (except for rats in the healthy control group), 32 rats with 50 mg/kg weight received intraperitoneal injection of Streptozotocin (STZ). 5 days after injection and by measurement of blood glucose using a glucometer, rats with blood glucose >300 mg/dl entered into the study. The remaining diabetic rats were randomly divided into 4 groups of diabetic control (n=7), diabetic + exercise (n=7), diabetic + Stevia (n=7) and diabetic + Stevia + exercise (n=7). Rats in the control and diabetic control groups did not have any particular activity during the experiments. The diabetic + exercise group performed aerobic exercise for 6 weeks (5 days per week). The diabetic + Stevia group received 250 mg/kg of Stevia extract orally (5 days per week, once a day). Rats in the diabetic + exercise+ Stevia group,

while performing aerobic exercise, received 250 mg/kg of Stevia extract orally at the end of each exercise session for 5 days per week. After 6 weeks, the rats were anesthetized by intraperitoneal injection of a mixture of ketamine and xylazine, and then their blood samples were collected. Blood samples were centrifuged and their serums were prepared. Liver enzymes (ALT and AST) were measured using special kits. Aerobic exercise intensity was controlled using the treadmill. The exercise protocol was designed with increasing intensity based on ACSM principles (Table 1). Stevia extract was prepared by maceration (soaking). For statistical analysis, Shapiro-Wilk test, ANOVA and Tukey's post hoc test were used.

## 3. Results

Table 2 presents the characteristics of samples mean serum levels of ALT and AST. The results of ANOVA presented in Table 3 and Figure 1, indicated a significant difference between the mean ALT and AST levels in the five study groups (P=0.00). Tukey's Post Hoc test results in Table 4 indicates where the differences between the groups was reported.

**Table 1.** The aerobic exercise protocol

Parameters	Adaptation Period (5 days)	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6
Speed (m/min)	5-10	10	10	15	15	20	20
Duration (min)	10	15	15	20	20	30	30
Slope (%)	0	5	5	5	5	5	5

**Table 2.** Characteristics and mean serum levels of ALT and AST in the five study groups

Variables	Mean±SD				
	Healthy Control	Diabetic Control	Diabetic + Stevia	Diabetic + Exercise	Diabetic + Exercise+ Stevia
Initial weight (g)	213.14±14.35	212.86±19.72	207.71±27.26	208±16.23	200±12.52
Final weight (g)	270.29±20.93	197±14.5	221.71±26.37	220.71±16.49	222.29±13.49
Glucose (mg . dl)	91.34±11.13	434±44.97	280.86±11.88	282.29±15.03	252.43±23.76
Insulin (µU . ml)	4.41±0.66	2.12±0.85	2.61±0.72	2.6±0.44	2.93±0.57
Insulin resistance	0.93±0.14	2.27±0.96	1.81±0.48	1.82±0.38	1.84±0.48
ALT (IU.L)	70.55±5.62	192.56±11.5	129.55±7.12	133.97±6.10	117.74±7.13
AST (IU.L)	142.36±6.09	235.8±7.44	174.14±12.10	195.97±12.30	161.21±7.70

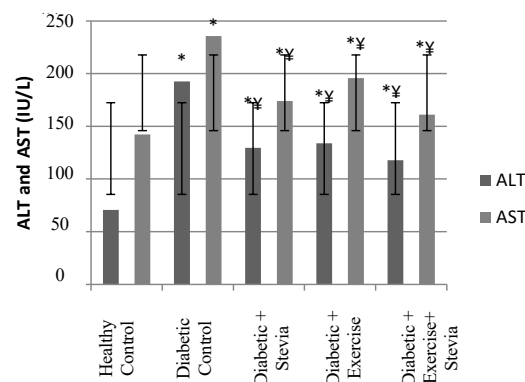
**Table 3.** One-way ANOVA results of comparing ALT and AST levels

Variables	F	P*
ALT	219.88	0.00
AST	100.2	0.00

\* Significant difference (P<0.05).

**Table 4.** Pairwise comparison of groups based on ALT and AST levels

Groups	Variable	Sig.
Diabetic control / diabetic + stevia	ALT	0.00
	AST	0.00
Diabetic control / diabetic + exercise	ALT	0.00
	AST	0.00
Diabetic control / diabetic + exercise + stevia	ALT	0.00
	AST	0.00
Diabetic + Stevia / diabetic + exercise	ALT	0.82
	AST	0.002
Diabetic + Stevia / diabetic + exercise + stevia	ALT	0.057
	AST	0.11
Diabetic + exercise / diabetic + exercise + stevia	ALT	0.004
	AST	0.00



**Figure 1.** Comparing the mean ALT and AST levels in the five study groups

\* Significant difference compared to healthy controls;

† Significant difference compared to diabetic controls.

## 4. Conclusion

Stevia extract and aerobic exercise, either alone or in combination, cause a decrease in the number of damaging serum biomarkers in the liver of diabetic rats with streptozotocin. The reduction rate was more significant in the exercise group with the extract, which was probably achieved through hypoglycemic, antioxidant, and aerobic exercise. Therefore, it can be concluded that the use of stevia extract and aerobic training can have a double effect on reducing the risk of liver damage.

The dosage of stevia extract in this study is one of the limitations of the study. Stevia's hypoglycemic and antioxidant effects in people with diabetes likely depend on its dose; thus, further research in this area with different quantities of stevia dose can help better understand the results. It is suggested that in a similar study, the number of oxidative damage indices following stevia extract and exercise in diabetic rats should be investigated.

Overall, although being animals, the subjects were to be identified with human subjects. All of the results of this study showed that they effectively reduced the value of the currency. However, more biochemical researches should be done to use it.

## Ethical Considerations

### Compliance with ethical guidelines

All ethical principles were considered in this article. The participants were informed about the purpose of the research and its implementation stages; they were also assured about the confidentiality of their information; Moreover, They were allowed to leave the study whenever they wish, and if desired, the results of the research would be available to them.

### Funding

This study was extracted from the PhD. thesis of first author approved by Islamic Azad University of Kermanshah Branch.

### Authors' contributions

All authors contributed equally in preparing all parts of the research.

## Conflicts of interest

The authors declare no conflict of interest

---

This Page Intentionally Left Blank

---

## تأثیر هم‌زمان تمرین هوازی و مکمل عصاره استویا بر سطوح برخی شاخص‌های عملکرد کبدی در رت‌های دیابتی شده

عبدالله اکبری<sup>۱</sup>، وحید تادیبی<sup>۲</sup>، ناصر بهپور<sup>۲</sup>

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد کرمانشاه، دانشگاه آزاد اسلامی، کرمانشاه، ایران.  
۲. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران.

### چکیده

**هدف:** دیابت بیماری مزمنی است که با طیف وسیعی از اختلالات کبدی همراه است. سطح آنزیم‌های کبدی آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) در آسیب‌های کبدی تغییر می‌کند. هدف از مطالعه حاضر، بررسی تأثیر هم‌زمان تمرین هوازی به همراه مصرف عصاره استویا بر سطوح سرمی برخی آنزیم‌های کبدی در رت‌های دیابتیک بود.

**روش‌ها:** در این مطالعه تجربی از چهل سر رت نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۱۵۰ تا ۲۲۰ گرم استفاده شد. حیوانات به طور تصادفی به پنج گروه شامل کنترل سالم (غیردیابتی)، کنترل دیابتی، دیابتی+تمرین، دیابتی+استویا و دیابتی+تمرین+استویا تقسیم شدند. تجویز عصاره در مدت‌زمان شش هفته به روش گاوژ انجام شد. برنامه تمرین هوازی پنج روز در هفته برای مدت شش هفته اجرا شد. در پایان دوره برای اندازه‌گیری مقادیر آنزیم‌های کبدی منتخب، نمونه خون از قلب رت‌ها جمع‌آوری شد. داده‌ها با استفاده از آتالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی تجزیه و تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** میزان آنزیم‌های آسپاراتات آمینوترانسفراز و آلانین آمینوترانسفراز در تمامی گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل دیابتی کاهش معنی‌داری داشت ( $P < 0/05$ )، ولی این کاهش در گروه دیابتی+تمرین+استویا بیشتر بود.

**نتیجه‌گیری:** ورزش هوازی و عصاره استویا هرکدام به‌تنهایی در موش‌های دیابتی اثر محافظتی در برابر آسیب کبدی ناشی از دیابت دارند اما اگر ورزش هوازی و مصرف عصاره استویا هم‌زمان باشد، این دو اثر افزایش یافته و عملکرد کبد را بهبود می‌بخشد.

### اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۲۲ خرداد ۱۳۹۹

تاریخ پذیرش: ۲۴ شهریور ۱۳۹۹

تاریخ انتشار: ۱۰ مهر ۱۳۹۹

### کلیدواژه‌ها:

آنزیم‌های کبدی، استرپتوزوتوسین، استویا، تمرین هوازی، دیابت ملیتوس

### مقدمه

آمینوترانسفراز<sup>۱</sup> و آسپاراتات آمینوترانسفراز<sup>۲</sup> تولیدی از سلول‌های کبدی شود [۵]. هنگامی که نفوذپذیری غشای سلول‌های کبدی به دلیل آسیب‌های وارده افزایش می‌یابد، ALT و AST بیشتری در خون رها می‌شوند [۶]. افزایش ALT به علت حضور عمده در سیتوزول کبدی، نسبت به AST نشانگر اختصاصی‌تری در التهابات کبدی است؛ زیرا AST در صدمات حاد کبدی افزایش می‌یابد، اما در گلبول‌های قرمز خون، کلیه‌ها، پانکراس، عضله قلب و غیره هم حضور داشته و بنابراین اختصاصی کبد نیست [۷]. پژوهش‌ها نشان داده‌اند افزایش انسولین و همچنین مقاومت به این هورمون باعث فیروز و نکروز لوبول‌های کبدی می‌شود که به دنبال آن میزان آنزیم‌های ALT و AST در خون افزایش می‌یابد [۸]. نشان داده شده است که عوامل ضددیابتی می‌توانند

دیابت بیماری مزمنی است که یکی از ویژگی‌های اصلی آن هایپرگلیسمی است [۱]. کبد یکی از مهم‌ترین ارگان‌هایی است که سطوح گلوکز خون را در حد طبیعی نگه می‌دارد [۲]. شیوع بالای بیماری‌های کبدی در افراد دیابتی گزارش شده است. بسیاری از تحقیقات نشان می‌دهند بیماری کبد یکی از علل مهم مرگ‌ومیر در دیابت نوع ۲ است [۳]. اگرچه مکانیسم دقیق آسیب‌های کبدی در دیابت به روشنی مشخص نشده است، هایپرگلیسمی از طریق اتو اکسیداسیون گلوکز موجب افزایش تولید رادیکال‌های آزاد می‌شود که سلول‌های کبدی را تخریب می‌کنند [۴]. آسیب به بافت کبد می‌تواند منجر به افزایش آنزیم‌هایی همچون آلانین

1. Alanine aminotransferase (ALT)

2. Aspartate aminotransferase (AST)

\* نویسنده مسئول:

دکتر وحید تادیبی

نشانی: کرمانشاه، دانشگاه رازی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی.

تلفن: ۱۳۲۱۷۹۶ (۹۱۸) +۹۸

پست الکترونیکی: vahidtabi@razi.ac.ir

درمان و جلوگیری از پیشرفت بیماری‌های کبدی ناشی از دیابت و پایین آوردن سطوح ترانس‌آمینازهای منتخب مؤثرتر باشد. از این‌رو با توجه به شرایط کنونی مبنی بر نبود تحقیقات نسبت به بررسی تأثیر هم‌زمان مصرف عصاره استویا و تمرین هوازی در آزمودنی‌های مبتلا به دیابت نوع ۲، این فرصت برای پژوهشگران فراهم شد تا به مطالعه تأثیر هم‌زمان عصاره استویا و تمرین هوازی بر شاخص‌های آسیب کبدی در رت‌های دیابتی بپردازند.

### مواد و روش‌ها

برای انجام این مطالعه مداخله‌ای - تجربی، چهل سر رت نژاد ویستار در محدوده وزنی ۱۵۰ تا ۲۲۰ گرم از انستیتو پاستور کرج تهیه شد. رت‌ها به اتاق نگهداری حیوانات دانشکده علوم پزشکی دانشگاه ارومیه با دمای محیطی  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵۰ درصد و نور کنترل‌شده (چرخه ۱۲ ساعته روشنایی / تاریکی) منتقل شده و دوره سازش‌پذیری یک‌هفته‌ای را طی کردند تا عوامل محیطی ناخواسته از قبیل جابه‌جایی یا حتی دما، نور و رطوبت روی آزمودنی‌ها اثر نامطلوب نداشته باشد. دسترسی حیوانات به آب و غذا در طول دوره آزاد بود. در روز هشتم (به جز رت‌های گروه سالم) پس از یک شب ناشتایی، ۳۲ سر رت تحت تزریق داخل صفاقی استرپتوزوتوسین (محصول شرکت سیگما) به میزان ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن حیوان، محلول‌شده در بافر سیترات ۰/۱ مولار قرار گرفتند. به گروه کنترل سالم به همان میزان محلول بافر سیترات تزریق شد. پنج روز پس از تزریق از دم حیوانات به روش پانچ کردن جهت سنجش قند خون با استفاده از دستگاه گلوکومتر خون‌گیری به عمل آمد و رت‌های با قند خون بالاتر از ۳۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر وارد آزمایش شدند [۲۳]. چهار سر از رت‌های دیابتی‌شده با استرپتوزوتوسین در طی مطالعه ریزش داشتند و از بین رفتند. سپس رت‌های دیابتی‌شده باقیمانده در تحقیق حاضر به طور تصادفی به چهار گروه کنترل دیابتی (N=۷)، دیابتی+تمرین هوازی (N=۷)، دیابتی+استویا (N=۷) و دیابتی+استویا+تمرین هوازی (N=۷) تقسیم شدند.

رت‌های گروه کنترل سالم و کنترل دیابتی در طول آزمایش هیچ‌گونه فعالیت خاصی نداشتند و تنها به منظور یکسان نمودن شوک حاصل از گاواژ، معادل حجم عصاره تزریقی استویا، سرم فیزیولوژی را به مدت شش هفته (پنج روز در هفته) به صورت گاواژ دریافت کردند. رت‌های گروه دیابتی تمرین هوازی به مدت شش هفته (پنج روز در هفته) به انجام تمرین هوازی پرداختند و به منظور یکسان نمودن شوک حاصل از گاواژ معادل حجم عصاره تزریقی، سرم فیزیولوژی (آب مقطر) به صورت گاواژ دریافت کردند. گروه دیابتی+عصاره استویا، در طول دوره پژوهش (پنج روز در هفته، روزانه یک‌بار) عصاره استویا را به صورت خوراکی و با استفاده از سرنگ گاواژ به میزان ۲۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در یک ساعت مشخص (۱۱ صبح) دریافت کردند. رت‌های گروه دیابتی+تمرین+عصاره نیز ضمن انجام تمرین

سطوح بیومارکرهای سرمی شاخص آسیب کبد را کاهش دهند [۹]. راه‌های مختلفی برای مقابله با آثار تخریبی دیابت بر کبد مورد توجه قرار گرفته است. عواملی از قبیل فعالیت‌های ورزشی [۱۱، ۱۰] و مصرف ترکیبات طبیعی با خاصیت آنتی‌اکسیدانی [۱۲] می‌توانند در بهبود و کاهش آسیب‌های استرس اکسایشی ناشی از دیابت نقش مهمی داشته باشند. استرس اکسیداتیو به دنبال بیماری دیابت افزایش می‌یابد و پس از آن رادیکال‌های آزاد نیز تولید می‌شوند [۴]. رادیکال‌های آزاد به شدت برای سلول‌ها از جمله کبد سمی بوده و منجر به ایجاد عوارض زیادی در بدن می‌شوند. نشان داده شده است که ترکیبات آنتی‌اکسیدانی به عنوان آنتی‌اکسیدان این ترکیبات عمل می‌کنند [۱۱].

پژوهش‌های صورت‌گرفته در این زمینه نشان داده‌اند تمرینات هوازی با شدت متوسط از طریق کاهش التهاب [۱۲]، کاهش استرس اکسیداتیو [۱۳] و کاهش میزان چربی سلول‌های کبدی [۱۴] منجر به بهبود عملکرد کبد می‌شوند. مطالعات متعددی کاهش میزان آنزیم‌های کبدی را پس از فعالیت هوازی گزارش کرده‌اند [۱۵، ۱۶]. علی‌رغم این گزارش‌ها، عدم تغییر سطوح آنزیم‌های AST و ALT به دنبال تمرینات منظم [۱۷] و نیز افزایش سطوح این آنزیم‌ها پس از شش و دوازده هفته تمرین تداومی و تناوبی در موش‌های مسن در برخی از تحقیقات مشاهده شد [۱۸] که حاکی از تناقض در گزارش‌هاست. از سوی دیگر، گیاهان دارویی ضددیابتی به علت فعالیت آنتی‌اکسیدانی و عوارض کم مورد توجه هستند [۱۹-۲۱]. یکی از گیاهانی که دارای خاصیت دارویی بوده و می‌تواند در درمان بسیاری از بیماری‌ها مورد استفاده قرار گیرد، استویا ریبادیانا است. مطالعات اخیر نشان داده‌اند این گیاه دارای منابع غنی از آنتی‌اکسیدان است. نتایج مطالعات حیوانا و همکاران روی اثرات آنتی‌اکسیدانی و کبدی و اثرات ضددیابتیک پودر برگ و پلی‌فنول یا فیبرهای استخراج‌شده از گیاه استویا روی موش‌های دیابتی‌شده با استرپتوزوتوسین<sup>۲</sup> نشان داده‌اند هر دو جزء گیاه (پودر برگ و فیبرهای استخراج‌شده) اثرات کاهندگی قند خون قابل مشاهده‌ای داشته و همچنین نقش مهمی در کاهش آسیب‌های کبدی در موش‌های دیابتی ناشی از STZ دارند. این پژوهشگران ویژگی‌های محافظتی کبدی استویا را از طریق کاهش مالون‌دی‌آلدئید<sup>۳</sup> و بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانی در کبد اثبات کردند [۲۲]. بنابراین از آنجایی که فعالیت ورزشی و استویا می‌توانند سلول‌های بدن را در مقابل استرس اکسیداتیو و تولید رادیکال‌های آزاد حفظ کنند و سبب تقویت سیستم آنتی‌اکسیدانی شوند، از این‌رو می‌توانند عوارض دیابت را کاهش دهند و این موضوع نیز به نوبه خود ممکن است سبب پایین آوردن آنزیم‌های ALT و AST شود [۱۲، ۱۱]. با توجه به موارد ذکرشده، به نظر می‌رسد ترکیب داروی گیاهی استویا و تمرین هوازی بتواند در

3. Stevia rebaudiana
4. Sterptozotocin (STZ)
5. Malondialdehyde (MDA)

شیکر با سرعت ۹۰ دور در دقیقه قرار گرفت. بعد از این که حلال و گیاه همگن شدند، محلول‌ها توسط کاغذ صافی صاف شده، سپس محلول صاف‌شده در دستگای به نام روتاری قرار گرفت تا حلال از عصاره جدا شود. میزان دو گلیکوزید استویوساید و ربادیوساید A به ترتیب ۸۰ درصد و بیش از ۴۰ درصد تعیین شد. سنجش استویوساید و ربادیوساید A با روش Hearn و Subedi صورت گرفت [۲۶]. این عصاره گیاهی توسط شرکت آدونیس گل‌دارو تهیه شد.

### روش‌های آماری

پس از تأیید توزیع نرمال داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو ویلک، برای تجزیه و تحلیل آماری و مقایسه اختلاف بین گروه‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. تمام داده‌ها به صورت میانگین±انحراف استاندارد ارائه شدند. محاسبه‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۳ انجام شد و سطح معنی‌داری آزمون‌ها  $P \leq 0/05$  در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

**جدول شماره ۲**، میانگین±انحراف استاندارد سطوح سرمی ALT و AST را نشان می‌دهد. همچنین نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه در **جدول شماره ۳** آمده است. بر اساس نتایج موجود در **جدول شماره ۳** و **تصویر شماره ۱**، بین میانگین ALT و AST در گروه‌های پنج‌گانه اختلاف معنی‌داری مشاهده شد ( $P=0/00$ ).

بر اساس نتایج آزمون تعقیبی توکی که در جدول شماره ۴ ارائه شده است، میانگین ترانس‌آمینازها در گروه‌های دیابت+تمرین+عصاره، دیابت+عصاره و دیابت+تمرین در مقایسه با گروه کنترل دیابتی به ترتیب به طور معنی‌داری پایین‌تر بود ( $P<0/05$ ). ضمناً بین میانگین ALT در گروه دیابت+عصاره با دیابت+تمرین و دیابت+تمرین+عصاره اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (مقادیر P به ترتیب برابر  $0/82$  و  $0/057$ )، در حالی که بین میانگین AST در گروه دیابت+عصاره با گروه دیابت+تمرین تفاوت معنی‌داری وجود داشت ( $P=0/002$ ).

هوازی، پس از پایان هر جلسه تمرین به میزان ۲۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن عصاره استویا را به صورت خوراکی برای پنج روز در هفته، پس از پایان تمرین و به مدت شش هفته به صورت گاواژ دریافت نمودند. بعد از شش هفته انجام مداخله، رت‌ها ابتدا وزن‌کشی شده و سپس با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۳۰ تا ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۳ تا ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شده و سپس خون (حدود ۵ میلی‌لیتر) به طور مستقیم از قلب آنها گرفته شد. سپس نمونه‌های خونی به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شده و سرم‌های حاصل برای ارزیابی‌های بعدی در دمای منهای ۸۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. به منظور از بین بردن اثر حاد تمرین، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین نمونه‌گیری خونی انجام گرفت. آنزیم‌های کبدی (ALT و AST) با استفاده از کیت‌های شرکت پارس‌آزمون (ساخت ایران) اندازه‌گیری شدند. میزان شدت تمرین هوازی با استفاده از سرعت دویدن آنها روی نوار گردان (محصول شرکت تکنیک‌آزما، ساخت ایران، تبریز) کنترل شد. بر اساس پژوهشی سرعت دویدن ۲۰-۲۵ متر در دقیقه برای موش‌ها به عنوان یک فعالیت هوازی متوسط محسوب می‌شود [۲۴]. پروتکل تمرینی پژوهش حاضر بر اساس اصول انجمن علمی پزشکی ورزشی کالج آمریکا و به صورت فزاینده طراحی شد [۲۵] که شرح کامل آن در **جدول شماره ۱** آورده شده است. برای هر جلسه تمرین، پنج دقیقه گرم کردن با سرعت ۵ تا ۱۰ متر در دقیقه (شیب صفر) و به همان اندازه سرد کردن در نظر گرفته شد.

### روش تهیه عصاره استویا

عصاره‌گیری استویا به روش ماسیراسیون (خیساندن) انجام شد؛ به این شکل که ۵۰ گرم از برگ گیاه استویا توسط ترازوی دیجیتال به صورت خشک تهیه و پودر شد. پودر حاصل در ارلن ریخته شده و روی نمونه ۱۵۰۰ سی‌سی از حلال (۵۰ درصد اتانول ۹۶ درصد و ۵۰ درصد آب) اضافه شد. به گونه‌ای که روی پودر کاملاً پوشانده شد. سپس سر ارلن به وسیله ورقه آلومینیومی پوشانده شده و ارلن به مدت ۴۸ ساعت روی دستگاه

### 6. Maceration

جدول ۱. برنامه هفتگی تمرینات هوازی در پروتکل تمرینی مورد استفاده در پژوهش

شرایط تمرین	آشناسازی (پنج‌روزه)					
	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم
سرعت (متر بر دقیقه)	۱۰	۱۰	۱۵	۱۵	۲۰	۲۰
مدت (دقیقه)	۱۵	۱۵	۲۰	۲۰	۳۰	۳۰
شیب (درصد)	صفر	۵	۵	۵	۵	۵



جدول ۲. توصیف آماری ویژگی‌های آزمودنی‌ها و مقادیر ALT و AST

متغیرها	میانگین ± انحراف معیار				
	کنترل سالم	کنترل دیابتی	دیابت + عصاره	دیابت + تمرین	دیابت + تمرین + عصاره
وزن اولیه (گرم)	۲۱۳/۱۴ ± ۱۴/۳۵	۲۱۲/۸۶ ± ۱۹/۷۲	۲۰۷/۷۱ ± ۲۷/۲۶	۲۰۸/۰۰ ± ۱۶/۲۳	۲۰۰/۰۰ ± ۱۲/۵۲
وزن پایانی (گرم)	۲۷۰/۲۹ ± ۲۰/۹۳	۱۹۷/۰۰ ± ۱۴/۵۰	۲۳۱/۷۱ ± ۲۶/۳۷	۲۲۰/۷۱ ± ۱۶/۴۹	۲۲۲/۲۹ ± ۱۳/۴۹
گلوکز (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۹۱/۴۲ ± ۱۱/۱۳	۴۳۴/۰۰ ± ۴۴/۹۷	۲۸۰/۸۶ ± ۱۱/۸۸	۲۸۲/۲۹ ± ۱۵/۰۳	۲۵۲/۴۲ ± ۲۳/۷۶
انسولین (میکرو واحد بر میلی‌لیتر)	۴/۱۴ ± ۰/۶۶	۲/۱۲ ± ۰/۸۵	۲/۶۱ ± ۰/۷۲	۲/۶۰ ± ۰/۴۴	۲/۹۳ ± ۰/۵۷
مقاومت به انسولین	۰/۹۳ ± ۰/۱۴	۲/۲۷ ± ۰/۹۶	۱/۸۱ ± ۰/۴۸	۱/۸۲ ± ۰/۳۸	۱/۸۴ ± ۰/۴۸
ALT (واحد بر لیتر)	۷۰/۵۵ ± ۵/۶۲	۱۹۲/۵۶ ± ۱۱/۵	۱۲۹/۵۵ ± ۷/۱۲	۱۳۳/۹۷ ± ۶/۱۰	۱۱۷/۷۴ ± ۷/۱۳
AST (واحد بر لیتر)	۱۴۲/۳۶ ± ۶/۰۹	۲۳۵/۸ ± ۷/۴۴	۱۷۴/۱۴ ± ۱۲/۱۰	۱۹۵/۷۹ ± ۱۲/۳۰	۱۶۱/۲۱ ± ۷/۷۰



جدول ۳. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه برای مقادیر ALT و AST در گروه‌های مورد مطالعه

متغیر	مقدار F	سطح معنی‌داری
ALT	۲۱۹/۸۸	۰/۰۰*
AST	۱۰۰/۲	۰/۰۰*

\* نشانه تفاوت معنی‌دار.

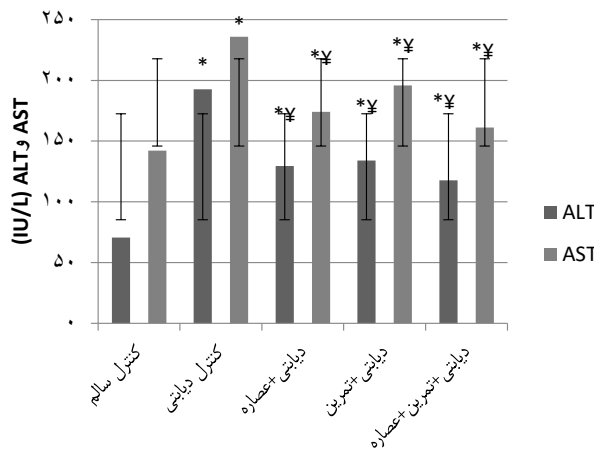


## بحث

منتخب کبدی رت‌های دیابتی را جداگانه در مطالعات انجام شده بررسی کنند و سپس با توجه به یافته‌های تحقیق حاضر به ارتباط هم‌زمان اثرگذاری عصاره استویا و تمرین هوازی پی ببرند.

کبد یکی از اندام‌هایی است که در دیابت به علت آسیب‌های استرس اکسیداتیو ناشی از هایپرگلیسمی دچار آسیب می‌شود. افزایش در فعالیت آنزیم‌های کبدی سرم در دیابت منعکس‌کننده

پژوهش حاضر احتمالاً اولین تحقیق در زمینه بررسی تأثیر هم‌زمان تمرینات هوازی و مصرف عصاره استویا بر آسیب‌های بافت کبدی در رت‌های دیابتی شده است. از این‌رو محققان به‌دلیل فقدان پیشینه مطالعاتی مشابه، بر آن شدند تا نتایج حاصل از آثار عصاره استویا و تمرین هوازی بر تغییرات آنزیم‌های



تصویر ۱. میانگین ALT و AST در گروه‌های پنج‌گانه

\* نشانه تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل غیردیابتی؛

\* نشانه تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل دیابتی.

جدول ۴. نتایج آزمون تعقیبی توکی در خصوص مقایسه‌های جفتی مقادیر ALT و AST در گروه‌ها

گروه‌ها	متغیرها	سطح معنی‌داری
کنترل دیابتی و دیابت+عصاره	ALT	۰/۰۰
	AST	۰/۰۰
کنترل دیابتی و دیابت+تمرین	ALT	۰/۰۰
	AST	۰/۰۰
کنترل دیابتی و دیابت+تمرین+عصاره	ALT	۰/۰۰
	AST	۰/۰۰
دیابت+عصاره و دیابت+تمرین	ALT	۰/۸۲
	AST	۰/۰۰۲
دیابت+عصاره و دیابت+تمرین+عصاره	ALT	۰/۰۵۷
	AST	۰/۱۱
دیابت+تمرین و دیابت+تمرین+عصاره	ALT	۰/۰۰۴
	AST	۰/۰۰

مقادیر  $P < 0.05$  معنی‌دار است.



را کاهش می‌دهند [۲۲، ۳۳]. بنابراین تأثیر کاهش استویا در مطالعه حاضر می‌تواند ناشی از کاهش میزان MDA باشد، هرچند در این پژوهش مقادیر MDA اندازه‌گیری نشد.

از سویی دیگر، یافته‌های پژوهش نشان داد تمرینات هوازی به مدت شش هفته سبب کاهش معنی‌داری در میزان آنزیم‌های کبدی منتخب گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل دیابتی می‌شود که با نتایج پژوهش کاوانیشی و همکاران هم‌خوانی دارد [۱۵]. کاوانیشی و همکاران طی مطالعه‌ای تأثیر شانزده هفته تمرین هوازی روی نوار گردان را بر آنزیم‌های کبدی در موش‌های مبتلا به کبد چرب غیرالکلی بررسی کردند و نتایج حاکی از کاهش معنی‌دار این شاخص‌ها به دنبال برنامه تمرین هوازی بود [۱۵]. کاوانیشی گزارش کرد فعالیت هوازی ممکن است علاوه بر تنظیم مثبت دفاع آنتی‌اکسیدانی از طریق کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب منجر به کاهش بیشتر سطوح آلانین آمینوترانسفراز و آسپاراتات آمینوترانسفراز شود [۱۵]. هرچند شاخص‌های استرس اکسیداتیو در این مطالعه اندازه‌گیری نشد. این یافته‌ها برخلاف نتایج پژوهش استرازنیک و همکاران است که نشان دادند پس از یک دوره تمرینات هوازی تغییری در سطوح سرمی آنزیم‌های کبدی ایجاد نمی‌شود [۳۴]. به طور کلی فعالیت آنزیم‌های کبدی تحت تأثیر مدت، شدت، نوع و شیوه تمرینات ورزشی تغییر می‌کند [۳۵]. بنابراین شاید دلیل ناهمسو بودن نتایج پژوهش‌ها به دلیل تفاوت در متغیرهای تمرینی باشد.

ضمناً نتایج بررسی تأثیر هم‌زمان عصاره استویا و تمرین هوازی بر سطوح آنزیم‌های کبدی منتخب رت‌های دیابتی‌شده در پژوهش حاضر، نشان از کاهش معنی‌دار مقادیر سرمی

آسیب کبدی است [۲۷]. نتایج به‌دست‌آمده از این مطالعه حاکی است که تمرین هوازی و مصرف عصاره استویا به‌تنهایی و همچنین ترکیب هردوی آن‌ها تأثیر معنی‌داری بر کاهش سطوح سرمی ترانس‌آمینازهای ALT و AST داشته و احتمالاً منجر به بهبود عملکرد سلول‌های کبدی در رت‌های دیابتی شده است. همچنین با توجه به میانگین‌های ارائه‌شده در جدول شماره ۲ ملاحظه می‌شود که مصرف عصاره به همراه تمرین هوازی در مقایسه با مصرف عصاره و تمرین هوازی به‌تنهایی، تأثیر بیشتری بر بهبود شاخص‌های آسیب کبدی داشته است.

مطالعه حاضر نشان داد میزان آنزیم‌های کبدی منتخب در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم به صورت معنی‌داری افزایش می‌یابد که با نتایج گزارشات پیشین همسو است [۲۷، ۲۸]. تیمار رت‌های دیابتی با عصاره استویا به میزان ۲۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن توانست میزان آنزیم‌های کبدی را به حد نرمال آن‌ها نزدیک کند. این یافته با نتایج پژوهش آسای و همکاران سازگار است که به ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی و مکانیسم‌های وابسته به PPAR $\gamma$  استویا نسبت داده شد [۲۹]. توانایی کاهش میزان آنزیم‌های کبدی پس از درمان با عصاره استویا نشان‌دهنده اثرات حفاظتی عصاره استویا بر بافت کبد در مقابل صدمات ناشی از دیابت است. گیاه استویا غنی از ترکیبات آنتی‌اکسیدانی از جمله فلاونوئید است [۳۰]. استویا به دلیل داشتن اثرات آنتی‌اکسیدانی و خنثی‌کنندگی رادیکال آزاد، اثرات محافظتی را بر عملکرد تخریبی رادیکال‌های هیدروکسیل در DNA اعمال می‌کند [۳۱]. علاوه بر این، یکی دیگر از مارکرهای استرس اکسیداتیو در محیط بیولوژیک، مالون‌دی‌آلدئید است [۳۲]. مطالعات گزارش داده‌اند عوامل گیاهی به‌خصوص فلاونوئید، میزان MDA بافتی و سرمی

### حامی مالی

این مقاله از رساله‌ی دکترای نویسنده سوم در دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرمانشاه استخراج شده است.

### مشارکت‌نویسندگان

تمام نویسندگان در آماده‌سازی این مقاله مشارکت داشته‌اند.

### تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

### نتیجه‌گیری

عصاره استویا و تمرین هوازی هرکدام به‌تنهایی و به صورت ترکیبی سبب کاهش بیومارکرهای سرمی آسیب کبد در رت‌های دیابتی‌شده با استرپتوزوتوسین می‌شوند، هرچند میزان این کاهش در گروه تمرین همراه با عصاره بیشتر بود که این پدیده احتمالاً از طریق فعالیت هیپوگلیسمی و آنتی‌اکسیدانی عصاره و تمرین هوازی اعمال می‌شود. بنابراین مصرف عصاره استویا به همراه تمرین هوازی می‌تواند تأثیر مضاعفی بر کاهش خطر آسیب کبد داشته باشد.

ضمناً میزان دوز استفاده‌شده از عصاره استویا در این پژوهش یکی از محدودیت‌های مطالعه است و از آنجایی که این احتمال وجود دارد که اثرات هیپوگلیسمیک و آنتی‌اکسیدانی استویا در دیابتی‌ها به مقدار دُز آن وابسته باشد، بنابراین تحقیقات بیشتر در این زمینه با مقادیر مختلف دُز استویا می‌تواند به درک بهتر نتایج کمک کند. پیشنهاد می‌شود در تحقیقی مشابه میزان شاخص‌های آسیب اکسیداتیو به دنبال مصرف عصاره استویا و تمرین در رت‌های دیابتی مورد بررسی قرار گیرد. در مجموع، با وجود اینکه آزمودنی‌های پژوهش حاضر حیوانات آزمایشگاهی بودند و با آزمودنی‌های انسانی متفاوت هستند، با این حال این پژوهش جهت شناسایی مکانیسم‌های مؤثر در این زمینه می‌تواند ارزشمند باشد. هرچند تحقیق‌های بیوشیمیایی بیشتری را باید جهت استفاده از آن مدنظر قرار داد.

### ملاحظات اخلاقی

#### پیروی از اصول اخلاق پژوهش

تمام اصول اخلاقی در این مقاله مورد توجه قرار گرفت. شرکت‌کنندگان در مورد هدف تحقیق و مراحل اجرای آن مطلع شدند. آنها همچنین در مورد محرمانه بودن اطلاعات خود اطمینان داشتند. علاوه بر این، آنها مجاز بودند هر زمان که بخواهند مطالعه را ترک کنند و در صورت تمایل، نتایج تحقیق در دسترس آنها قرار خواهد گرفت.

## References

- [1] Tappy L, Minehira K. New data and new concepts on the role of the liver in glucose homeostasis. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2001; 4(4):273-7. [DOI:10.1097/00075197-200107000-00005] [PMID]
- [2] Cameron NE, Gibson TM, Nangle MR, Cotter MA. Inhibitors of advanced glycation end product formation and neurovascular dysfunction in experimental diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005; 1043:784-92. [DOI:10.1196/annals.1333.091] [PMID]
- [3] De Marco R, Locatelli F, Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muggeo M. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1999; 22(5):756-61. [DOI:10.2337/diacare.22.5.756] [PMID]
- [4] Venditti P, Napolitano G, Barone D, Di Meo S. Effect of training and vitamin E administration on rat liver oxidative metabolism. *Free Radical Research*. 2014; 48(3):322-32. [DOI:10.3109/10715762.2013.867959] [PMID]
- [5] Domingueti CP, Dusse LMSA, das Graças Carvalho M, de Sousa LP, Gomes KB, Fernandes AP. Diabetes mellitus: the linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2016; 30(4):738-45. [DOI:10.1016/j.jdiacomp.2015.12.018] [PMID]
- [6] Ajayi OB, Odotuga A. Effect of low-zinc status and essential fatty acids deficiency on the activities of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase in liver and serum of albino rats. *Die Nahrung*. 2004; 48(2):88-90. [DOI:10.1002/food.200300316] [PMID]
- [7] Soochan D, Keough V, Wanless I, Molinari M. Intra and extra-hepatic cystadenoma of the biliary duct. Review of literature and radiological and pathological characteristics of a very rare case. *BMJ Case Reports*. 2012. [DOI:10.1136/bcr.01.2012.5497] [PMID] [PMCID]
- [8] von Känel R, Abbas CC, Bègré S, Gander M-L, Saner H, Schmid J-P. Association between posttraumatic stress disorder following myocardial infarction and liver enzyme levels: A prospective study. *Digestive Diseases and Sciences*. 2010; 55(9):2614-23. [DOI:10.1007/s10620-009-1082-z] [PMID]
- [9] Tanné F, Gagnadoux F, Chazouillères O, Fleury B, Wendum D, Lasnier E, et al. Chronic liver injury during obstructive sleep apnea. *Hepatology*. 2005; 41(6):1290-6. [DOI:10.1002/hep.20725] [PMID]
- [10] Harris EH. Elevated liver function tests in type 2 diabetes. *Clinical Diabetes*. 2005; 23(3):115-9. [DOI:10.2337/diaclin.23.3.115]
- [11] Lawlor DA, Sattar N, Smith GD, Ebrahim S. The associations of physical activity and adiposity with alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase. *American Journal of Epidemiology*. 2005; 161(11):1081-8. [DOI:10.1093/aje/kwi125]
- [12] Agarwal A, Nallella KP, Allamaneni SS, Said TM. Role of antioxidants in treatment of male infertility: an overview of the literature. *Reproductive Biomedicine Online*. 2004; 8(6):616-27. [DOI:10.1016/S1472-6483(10)61641-0]
- [13] Oh S, Tanaka K, Warabi E, Shoda J. Exercise reduces inflammation and oxidative stress in obesity-related liver diseases. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2013; 45(12):2214-22. [DOI:10.1249/MSS.0b013e31829afc33] [PMID]
- [14] Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW, Smith K, Armstrong A, Thompson MW, et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology*. 2009; 50(4):1105-12. [DOI:10.1002/hep.23129] [PMID]
- [15] Kawanishi N, Yano H, Mizokami T, Takahashi M, Oyanagi E, Suzuki K. Exercise training attenuates hepatic inflammation, fibrosis and macrophage infiltration during diet induced-obesity in mice. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2012; 26(6):931-41. [DOI:10.1016/j.bbi.2012.04.006] [PMID]
- [16] Gutierrez-Grobe Y, Ponciano-Rodríguez G, Ramos MH, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Prevalence of non alcoholic fatty liver disease in premenopausal, postmenopausal and polycystic ovary syndrome women. The role of estrogens. *Annals of Hepatology*. 2010; 9(4):402-9. [DOI:10.1016/S1665-2681(19)31616-3]
- [17] Devries MC, Samjoo IA, Hamadeh MJ, Tarnopolsky MA. Effect of endurance exercise on hepatic lipid content, enzymes, and adiposity in men and women. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16(10):2281-8. [DOI:10.1038/oby.2008.358] [PMID]
- [18] Barzegarzadeh-Zarandi H, Dabidy-Roshan V. [Changes in some liver enzymes and blood lipid level following interval and continuous regular aerobic training in old rats (Persian)]. *Journal of Shahrekord University of Medical Sciences*. 2012; 14(5):13-23. <http://journal.skums.ac.ir/article-1-1334-en.html>
- [19] Osawa T, Kato Y. Protective role of antioxidative food factors in oxidative stress caused by hyperglycemia. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005; 1043(1):440-51. [DOI:10.1196/annals.1333.050] [PMID]
- [20] Stickel F, Schuppan D. Herbal medicine in the treatment of liver diseases. *Digestive and Liver Disease*. 2007; 39(4):293-304. [DOI:10.1016/j.dld.2006.11.004] [PMID]
- [21] Ghosh N, Ghosh R, Mandal V, Mandal SC. Recent advances in herbal medicine for treatment of liver diseases. *Pharmaceutical Biology*. 2011; 49(9):970-88. [DOI:10.3109/13880209.2011.558515] [PMID]
- [22] Shivanna N, Naika M, Khanum F, Kaul VK. Antioxidant, anti-diabetic and renal protective properties of *Stevia rebaudiana*. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2013; 27(2):103-13. [DOI:10.1016/j.jdiacomp.2012.10.001] [PMID]
- [23] Kim H-J, Park JY, Oh SL, Kim Y-A, So B, Seong JK, et al. Effect of treadmill exercise on interleukin-15 expression and glucose tolerance in Zucker diabetic fatty rats. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2013; 37(5):358-64. [DOI:10.4093/dmj.2013.37.5.358] [PMID] [PMCID]
- [24] Yildirim Ö, Büyükbıngöl Z. Effect of cobalt on the oxidative status in heart and aorta of streptozotocin-induced diabetic rats. *Cell Biochemistry and Function*. 2003; 21(1):27-33. [DOI:10.1002/cbf.995] [PMID]
- [25] Thompson WR, American College of Sports Medicine. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. [https://books.google.com/books/about/ACSM\\_s\\_Guidelines\\_for\\_Exercise\\_Testing\\_a.html?id=6NcjAQAAMAAJ](https://books.google.com/books/about/ACSM_s_Guidelines_for_Exercise_Testing_a.html?id=6NcjAQAAMAAJ)
- [26] Moradi Peynevandi K, Sharifi M, Behmanesh M. [Effects of methyl jasmonate, on stevioside & rebaudioside A content and expression of the ent-kaurenoic acid 13-hydroxylase gene in *Stevia rebaudiana* Bert. In vitro (Persian)]. *Journal of Plant Biology*. 2014; 6(21):99-110. [https://ijpb.ui.ac.ir/article\\_18942.html?lang=en](https://ijpb.ui.ac.ir/article_18942.html?lang=en)
- [27] Kalailingam P, Sekar AD, Samuel JSC, Gandhirajan P, Govindaraju Y, Kesavan M, et al. The efficacy of *Costus igneus* rhizome on carbohydrate metabolic, hepatoprotective and antioxidative enzymes in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Health Science*. 2011; 57(1):37-46. [DOI:10.1248/jhs.57.37]
- [28] Singh PK, Baxi D, Banerjee S, Ramchandran AV. Therapy with methanolic extract of *Pterocarpus marsupium* Roxb and *Ocimum sanctum* Linn reverses dyslipidemia and oxidative stress in alloxan induced type I diabetic rat model. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 2012; 64(5):441-8. [DOI:10.1016/j.etp.2010.10.011] [PMID]

- [29] Assaei R, Mokarram P, Dastghaib S, Darbandi S, Darbandi M, Zal F, et al. Hypoglycemic effect of aquatic extract of Stevia in pancreas of Diabetic rats: PPAR $\gamma$  -dependent regulation or antioxidant potential. *Avicenna Journal of Medical Biotechnology*. 2016; 8(2):65-74. [PMID] [PMCID]
- [30] Komissarenko NF, Derkach AI, Kovalyov IP, Bublik NP. Diterpene glycosides and phenylpropanoids of Stevia rebaudiana Bertoni. *Rast Research*. 1994; 1(2):53-64.
- [31] Shukla S, Mehta A, Bajpai VK, Shukla S. In vitro antioxidant activity and total phenolic content of ethanolic leaf extract of Stevia rebaudiana Bert. *Food and Chemical Toxicology*. 2009; 47(9):2338-43. [DOI:10.1016/j.fct.2009.06.024] [PMID]
- [32] Venkateswarlu V, Kokate CK, Rambhau D, Veeresham C. Antidiabetic activity of roots of Salacia macrosperma. *Planta medica*. 1993; 59(5):391-3. [DOI:10.1055/s-2006-959715] [PMID]
- [33] Ananthan R, Latha M, Ramkumar KM, Pari L, Baskar C, Bai VN. Modulatory effects of *Gymnema montanum* leaf extract on alloxan-induced oxidative stress in Wistar rats. *Nutrition*. 2004; 20(3):280-5. [DOI:10.1016/j.nut.2003.11.016] [PMID]
- [34] Straznický NE, Lambert EA, Grima MT, Eikelis N, Nestel PJ, Dawood T, et al. The effects of dietary weight loss with or without exercise training on liver enzymes in obese metabolic syndrome subjects. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2012; 14(2):139-48. [DOI:10.1111/j.1463-1326.2011.01497.x] [PMID]
- [35] Mikami T, Sumida S, Ishibashi Y, Ohta S. Endurance exercise training inhibits activity of plasma GOT and liver caspase-3 of mice [correction of rats] exposed to stress by induction of heat shock protein 70. *Journal of Applied Physiology*. 2004; 96(5):1776-81. [DOI:10.1152/jappphysiol.00795.2002] [PMID]

---

This Page Intentionally Left Blank

---